



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/pisc



EXTENDED ABSTRACT

Der selen/Kupfer Koeffizient - ein neuer biomarker für Schilddrüsenhormonresistenz? ☆



Jens Mittag^a, Lutz Schomburg^{b,*}

^aKarolinska Institutet, Dept Cell & Molecular Biology, von Eulers väg 3, 17177 Stockholm, Sweden

^bInstitut für Experimentelle Endokrinologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Received 30 July 2014; accepted 31 August 2014

Available online 4 December 2014

Resistenz gegenüber Schilddrüsenhormonen ist eine seltene Erkrankung, hervorgerufen in der Regel durch eine Mutation in einem der beiden Rezeptoren für Schilddrüsenhormone, TR α oder TR β (Refetoff, Weiss et al., 1993; Bochukova, Schoenmakers et al., 2012; van Mullem, van Heerebeek et al., 2012). Die Diagnose ist schwierig, da eine Mutation im TR α nur geringe Veränderungen im Schilddrüsenmetabolismus bewirkt und die Parameter TSH, T3 und T4 oft nicht außerhalb des Normbereichs liegen. Eine Mutation im TR β hingegen führt zu stark erhöhten T3 und T4 Werten, paradoxerweise begleitet von hohen, nicht supprimierten TSH Werten. Diese charakteristische Serumkonstellation wird allerdings ebenfalls im TSH sezernierenden Hypophysenadenom beobachtet - die Differentialdiagnose zwischen einem solchen TSHom und der Schilddrüsenhormonresistenz durch TR β Mutation ist daher nicht trivial (Beck-Peccoz, Persani et al., 2009).

Unsere Studien im Mausmodell haben nun gezeigt, dass die Serumwerte von Selen und Kupfer durch Schilddrüsenhormone parallel positiv reguliert werden (Mittag, Behrends et al., 2010; Mittag, Behrends et al., 2012). Interessanterweise wird dabei die Serumkonzentration von Selen durch den TR α reguliert, während Kupfer hauptsächlich durch den TR β eingestellt wird. Aufbauend auf dieser Beobachtung

haben wir die Hypothese aufgestellt, dass sich Defekte im TR α oder TR β Signalweg anhand des Se/Cu Koeffizienten im Serum erkennen und quantifizieren lassen (Figure 1). Bei einem Defekt im TR β zum Beispiel wird Se durch die hohen T3/T4 Werte über den intakten TR α Rezeptor stimuliert, wohingegen Cu nicht induziert werden kann. Daraus folgt ein erhöhter Se/Cu Koeffizient (Mittag, Behrends et al., 2012). Dieser pathologische Befund könnte eine Abgrenzung gegenüber dem TSH sekretierenden Hypophysenadenom (TSHom) erlauben, da dort Se und Cu parallel stimuliert werden, und der Koeffizient sich kaum ändern dürfte.

Zu den Serumwerten von Se und Cu in der Schilddrüsenhormonresistenz als Folge einer TR α Mutation gibt es nur wenige Daten, da bislang lediglich 8 TR α Schilddrüsenhormonresistenz-Patienten identifiziert wurden. Allerdings wurde in einem dieser Patienten gezeigt, dass die T4 Behandlung tatsächlich zur Erhöhung des Cu Spiegels führt (über den intakten TR β), während die Se Spiegel unverändert bleiben (aufgrund des defekten TR α) (Moran, Schoenmakers et al., 2013).

Nun müssen weitere klinische Studien zeigen, ob sich die im Mausmodell und in kleinen Kohorten gefundenen Effekte auf den Se/Cu Koeffizienten verlässlich und unabhängig von kovarianten Faktoren reproduzieren lassen, und ob dieser neue Biomarker klinisch relevant zur Differentialdiagnose der Schilddrüsenhormonresistenz beitragen kann.

Des Weiteren bleibt zu klären, warum diese beiden Spurenelemente im Serum durch die Schilddrüse beeinflusst werden, welche physiologischen und pathologischen Konsequenzen daraus erwachsen, und wie die isoform spezifische Regulation zu Stande kommt.

☆Dieser Beitrag gehört zum Sonderheft "Den Elementen auf der Spur - Diagnostik und medizinische Bedeutung der Spurenelemente".

*Corresponding author.

E-mail address: lutz.schomburg@charite.de (L. Schomburg).

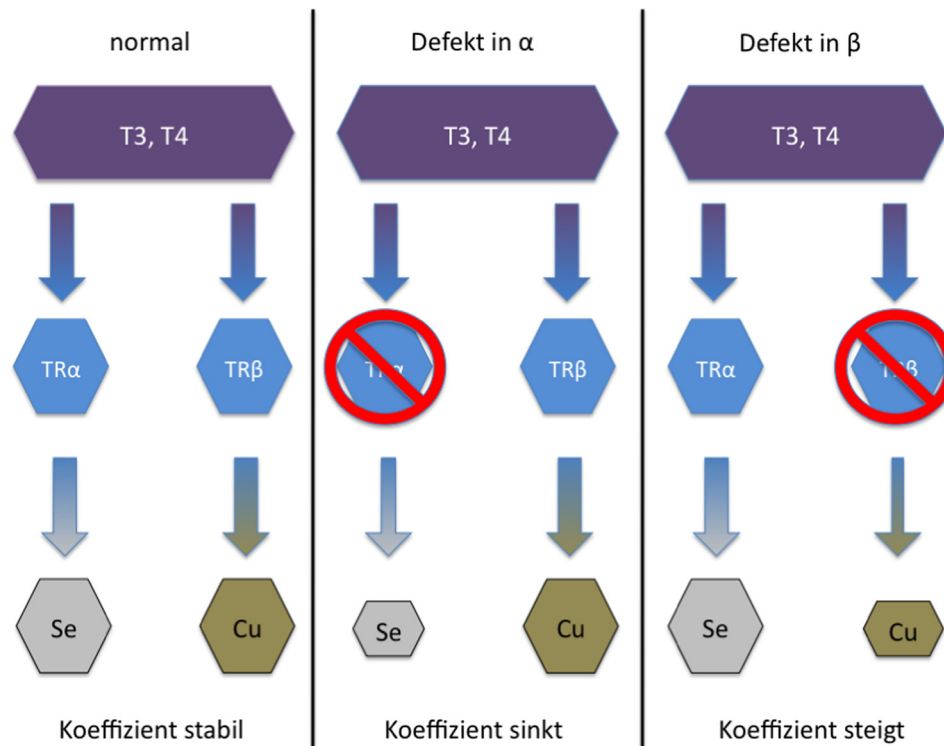


Figure 1 Der Se/Cu Koeffizient erlaubt eine Rezeptorspezifische Analyse der Schilddrüsenhormonwirkung über die unterschiedlich starke Stimulation der Signalwege über den Schilddrüsenhormonrezeptor α (TR α) oder β (TR β). Bei einem Defekt im TR α wird Se weniger stark induziert als Cu, der Se/Cu Koeffizient im Serum sinkt. Bei einem Defekt im TR β wird Cu weniger stark induziert als Se, so dass der Se/Cu Koeffizient im Serum ansteigt. Die Bestimmung des Se/Cu Koeffizienten erlaubt somit eine Differentialdiagnose von Störungen in der Rezeptorspezifischen Schilddrüsenhormonwirkung.

Schließlich könnte man überlegen, diesen relativ direkt messbaren Parameter zu nutzen, um die Entwicklung von Rezeptorspezifischen Schilddrüsenhormon-Mimetika und -Antagonisten zu fördern, und hier in einem Hochdurchsatzansatz neue TR β -spezifische Agonisten zu identifizieren, die bei der Behandlung der Adipositas und anderen Stoffwechselerkrankungen wie Hypercholesterinämie dringend gesucht werden.

Förderung: Die Forschung in den Arbeitsgruppen Mittag und Schomburg wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, GraKo 1208, SPP 1629 und Mi 1242/2), sowie den schwedischen Wissenschaftsrat Vetenskapsrådet.

Conflict of Interest

Die Autoren erklären, dass kein Conflict of Interest vorliegt.

References

Beck-Peccoz, P., Persani, L., Mannavola, D., Campi, I., 2009. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **23** (5), 597-606.

- Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Rajanayagam, O., Keogh, J.M., Henning, E., Reinemund, J., Gevers, E., Sarri, M., Downes, K., Offiah, A., Albanese, A., Halsall, D., Schwabe, J.W., Bain, M., Lindley, K., Muntoni, F., Khadem, F.V., Dattani, M., Farooqi, I.S., Gurnell, M., Chatterjee, K., 2012. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N. Engl. J. Med.* **366** (3), 243-249.
- Mittag, J., Behrends, T., Hoefig, C.S., Vennstrom, B., Schomburg, L., 2010. Thyroid hormones regulate selenoprotein expression and selenium status in mice. *PLoS One* **5** (9), e12931.
- Mittag, J., Behrends, T., Nordstrom, K., Anselmo, J., Vennstrom, B., Schomburg, L., 2012. Serum copper as a novel biomarker for resistance to thyroid hormone. *Biochem. J.* **443** (1), 103-109.
- Moran, C., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Offiah, A., Kydd, A., Kahaly, G., Mohr-Kahaly, S., Rajanayagam, O., Lyons, G., Wareham, N., Halsall, D., Dattani, M., Hughes, S., Gurnell, M., Park, S.M., Chatterjee, K., 2013. An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98** (11), 4254-4261.
- Refetoff, S., Weiss, R.E., Usala, S.J., 1993. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr. Rev.* **14** (3), 348-399.
- van Mullem, A., van Heerebeek, R., Chrysis, D., Visser, E., Medici, M., Andrikoula, M., Tsatsoulis, A., Peeters, R., Visser, T.J., 2012. Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N. Engl. J. Med.* **366** (15), 1451-1453.